

บทความทั่วไป

Trace Element

นันทยา ชนะรัตน์*

Trace Element คือ ธาตุที่มีไม่เกิน 0.01% dry weight ของร่างกาย บางแห่งจะใช้ปริมาณเป็นตัวกำหนด คือธาตุที่มีระดับวัดเป็น mg/g หรือ mg/day ได้แก่ H, C, N, O, Na, Mg, P, S, K, Ca จะเรียกว่า Major หรือ Macro elements ถ้ามีระดับที่วัดเป็น $\mu\text{g/g}$ หรือ $\mu\text{g/day}$ ได้แก่ F, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Se, Mo, I จะเรียกว่า Trace elements และถ้ามีระดับที่วัดเป็น ng/g หรือ ng/day หรือน้อยกว่า จะเรียกว่า Ultratrace elements

Trace element แบ่งได้เป็น ธาตุจำเป็น (Essential trace elements) และ ธาตุไม่จำเป็น (Non-essential elements) ในการดำรงชีวิต การทำหน้าที่ และพัฒนาการของร่างกายให้เป็นไปตามปกติและมีสุขภาพดี ทั้ง Essential และ Non-essential elements ถ้ามีมากเกินไปในร่างกายหรือเนื้อเยื่อ ก็ทำให้เกิดเป็นพิษได้ เหตุผลที่จะบอกว่าธาตุใดเป็นธาตุจำเป็นจริงๆ ก่อนขำยก Cotzias ได้เสนอเกณฑ์ในการพิจารณา ดังนี้

1. เป็นธาตุที่มีอยู่ในธรรมชาติ พบได้ในอาหารปกติในปริมาณที่ร่างกายต้องการในการดำรงชีวิตทำหน้าที่ปกติ
2. พบได้ในเนื้อเยื่อของร่างกายในปริมาณที่ค่อนข้างคงที่

3. พบได้ในเนื้อเยื่อของเด็กแรกเกิด และ/หรือในน้ำนมแม่

4. ถ้าไม่ได้รับธาตุนั้น จะทำให้เกิดความผิดปกติทางโครงสร้าง หรือสรีรวิทยาเหมือนกันในสิ่งมีชีวิตต่าง species กัน และเมื่อให้เสริมเข้าไปความผิดปกติก็จะหายไป ทั้งนี้สามารถป้องกันอาการขาดได้โดยการให้เสริมเข้าไปในอาหารได้

5. สามารถแสดงหน้าที่ทางชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับธาตุนั้นๆ ได้

ธาตุจำเป็นส่วนใหญ่ มักจะทำงานที่สัมพันธ์กัน ได้แก่ Zn, Cu, Se, Mn, Cr, Mo, I, Co และ Ni ซึ่งจำเป็นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และเป็นสภาวะที่เหมาะสมกับธาตุ V, Si และ F ด้วย ธาตุบางตัวมีความจำเป็นและมีปริมาณมาก เช่น Fe ในเม็ดเลือดแดงมีมากเนื่องจากเป็นส่วนประกอบสำคัญของฮีโมโกลบิน แต่มีในพลาสมาน้อย บางคนก็ยังจัดให้เป็น trace element

หน้าที่ของ Trace elements

1. Trace element จำเป็นสำหรับการทำงานในร่างกาย การดำรงชีวิต บางตัวเป็น Prosthetic group หรือเป็น Cofactor ของเอนไซม์ เช่น Mg สำหรับ Alkaline phosphatase; หรือฮอร์โมน

* ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เช่น Iodine ใน Thyroid hormone หรือมีคุณสมบัติเป็นวิตามิน เช่น Co ต้องรวมกับ B₁₂ ในการทำหน้าที่เป็นวิตามิน แต่ Co อีสระ ไม่จัดเป็นธาตุจำเป็นต่อร่างกาย

2. มีความจำเพาะในการทำงาน ธาตุอื่นไม่สามารถทดแทนได้ เช่นการนำออกซิเจน ได้แก่ Fe, Cu

3. บางตัวมีหลายสถานะ เช่น Fe(II) - Fe(III), Cu(I) - Cu(II) ทำให้เกิดปฏิกิริยา redox ส่วน Zn(II), Ni(II) มีสถานะเดียว

4. เป็นส่วนประกอบหรือโครงสร้างของสารโมเลกุลใหญ่ เช่น Cu ใน Keratin, Si ใน Connective tissue, Zn-fingers ใน Transcription factors โปรตีนที่ทำหน้าที่ในการขนถ่ายธาตุต่างๆ เหล่านี้จะมีบริเวณที่จำเพาะในการจับ เช่น Transferrin & Ferritin (Fe), Albumin & α_2 -macroglobulin (Zn), Ceruloplasmin (Cu), Transmanganin (Mn), Nickloplasmin (Ni) เป็นต้น

Metabolism ในร่างกาย

ความสมดุลของแร่ธาตุในร่างกายขึ้นอยู่กับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมทางลำไส้ ธาตุหลายตัวดูดซึมได้ดีขึ้นในสภาวะเป็นกรด เช่น Cr, Cu, Fe, Mn, Mg, Mo, Se, Zn²⁺ การเก็บสะสมในร่างกาย และการขับถ่ายทางปัสสาวะ อุจจาระ ผม เล็บ เซลล์ผิวหนัง เหงื่อ นอกจากนั้นยังเกี่ยวกับการเกาะไปกับโปรตีน หรือสารอื่น ซึ่งความเป็นกรด-ด่างของเลือดหรือร่างกายก็จะมีผลด้วย

ในกระแสเลือด Trace element จะรวมหรือเกาะไปกับโปรตีนจำเพาะ กับ Albumin หรือรวมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับกรดอะมิโน หรือสารโมเลกุลเล็กๆ อื่นๆ ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีนหรือสารต่างๆ เหล่านี้ก็จะมีส่วนต่อ

ปริมาณธาตุที่มันเกาะ หรือรวมไปด้วย ตัวอย่างเช่น ใน Acute phase response จะมี Transferrin, Ceruloplasmin และ Albumin เปลี่ยนแปลงค่อนข้างมาก ทำให้ระดับของ Fe, Cu และ Zn เปลี่ยนแปลงตามไปด้วยได้ ธาตุส่วนใหญ่จะกระจายไปทั่วร่างกาย มีบางตัวที่พบมากเฉพาะที่ เช่น Zn พบมากในลูกนัยน์ตา ตับ ไต กล้ามเนื้อ และกระดูก จะเป็นแหล่งสำคัญของธาตุ แต่ปริมาณในเนื้อเยื่อ ไม่ได้บอกถึงปริมาณทั้งหมดในร่างกาย เช่นเดียวกับการขับถ่าย ที่บางธาตุจะขับออกทางปัสสาวะ บางตัวออกมาทางอุจจาระ ทางเหงื่อ เป็นต้น

ความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของแร่ธาตุเกิดได้ทั้งสาเหตุจากการขาด และการได้รับมากเกินไป หรือการมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติ ดังนั้นการจะวินิจฉัยความผิดปกติดังกล่าว ต้องอาศัยอาการที่แสดงออก หรือวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตาม อาการหรือโรคที่แสดงออกอาจไม่มีความจำเพาะ จึงต้องทราบว่าควรจะตรวจอะไร มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องอย่างไรด้วย

ความสำคัญทางคลินิก

ไป Prof. Linus Pauling (1901-1994) นักวิทยาศาสตร์ผู้ได้รับรางวัล Noble Prize 2 รางวัล คือทางเคมี ในปี 1954 และทางสันติภาพ ในปี 1962 กล่าวว่า "You can trace every sickness, every disease, and every ailment to a mineral deficiency."³ แสดงถึงความสำคัญของแร่ธาตุในกระบวนการดำรงชีวิตของคน ซึ่งมีมากกว่า 70 ชนิด แต่ส่วนใหญ่ยังไม่สามารถบอกความสำคัญได้ชัดเจน อย่างไรก็ตาม หากได้รับมากเกินไป ก็เป็นพิษหรือทำให้เกิดโรค ต่างๆ ได้เช่นกัน Trace element แต่ละตัวจึงมีความสำคัญในการดำรงชีวิตของคนแตกต่างกัน รวมทั้งความ

ต้องการในแต่ละวัน (Recommended Daily Allowance, RDA) แตกต่างกัน ดังตัวอย่างต่อไปนี้

1. โบรอน (Boron, Bo)

โบรอน เป็นธาตุหนึ่งที่น่าจะมีความสำคัญ พบว่าจำเป็นสำหรับการเจริญของพืช และเพิ่งมีรายงานในกลางศตวรรษ 1980 ว่ามีความสำคัญต่อสุขภาพ โดยมีความจำเป็นสำหรับสมอง เกี่ยวข้องกับการจดจำ เพิ่มความทรงจำ ความรู้ความเข้าใจ ความสัมพันธ์ในการทำงานของมือ และและสายตา เป็นต้น⁴ และเชื่อว่ายังป้องกันมิให้เกิด Osteoporosis ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน แหล่งของโบรอนที่ร่างกายได้รับส่วนใหญ่คือจากพืชผัก ผลไม้ วันละประมาณ 3 mg แต่รายละเอียดยังมีน้อย

2. โครเมียม (Chromium, Cr)

ในเลือด Cr รวมอยู่กับโปรตีนซึ่งอยู่บริเวณ β -globulin ระดับปกติในพลาสมาเท่ากับ 0.08-45 $\mu\text{g/L}$ ขึ้นกับวิธีที่ใช้ เม็ดเลือดแดงมี Cr 19-66 $\mu\text{g/mL}$ และใน Whole blood มีเท่ากับ 0.7-28 ng/mL ในเส้นผมมีประมาณ 0.1-3.6 $\mu\text{g/g}$ และในปัสสาวะมีประมาณไม่เกิน 1 $\mu\text{g/วัน}$ ความต้องการแต่ละวันประมาณ 50-200 μg ⁵ ความสำคัญของ Cr เป็นที่ทราบกันมาตั้งแต่ทศวรรษที่ 1950 แล้วว่าเป็นตัวควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด จำเป็นสำหรับการเผาผลาญน้ำตาลในเลือด จึงมีความสำคัญเพราะการเกิดพลังงานจากการใช้กลูโคส ทำให้หลอดเลือดแข็งแรง จนกระทั่ง ทศวรรษที่ 1970 จึงพิสูจน์ได้โดยบังเอิญถึงประโยชน์ในคน คือพบว่า Cr ทำงานร่วมกับ Insulin ถ้าขาดจะทำให้เกิด insulin resistance, Glucose intolerance, มีโคเลสเตอรอลในเลือดสูง และเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค

หลอดเลือดหัวใจ มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือด เมื่อให้ Cr^{3+} 150 μg เสริมในอาหารแก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิด Non-insulin dependent หรือ คนวัยกลางคนและสูงอายุ พบว่าทำให้ความทนน้ำตาลกลูโคสดีขึ้น แหล่งของ Cr ได้แก่ ดับ Brewer's yeast, พริกไทยดำ ไบโธม์ (Thyme) เนื้อวัว เนื้อไก่ บร็อคโคลี รำข้าว เนยแข็ง ข้าวกล้อง และธัญพืช⁶

วิธีการหาปริมาณ Cr ใน Biological fluid ที่ดีคือการทำ Neutron activation เช่นใน Emission และ Atomic absorption spectrophotometry โดยเทคนิค Flameless จะสะดวกที่สุด

3. ทองแดง (Copper, Cu)

Cu เป็นธาตุที่รวมอยู่กับ Metalloenzyme หลายชนิด รวมถึง Cytochrome oxidase, Superoxide dismutase, Uricase, Dopamine- β -hydroxylase, Lysyl oxidase, Ceruloplasmin และ Tyrosinase โปรตีน Metallothionein จะรวมตัวกับ Cu ได้เช่นเดียวกับธาตุโลหะหนักอื่นๆ โรคที่เกี่ยวข้องกับการขาด Cu จะแสดงออกเนื่องจากการทำงานของเอนไซม์ที่ต้องการ Cu ช่วยบกพร่อง เช่น ผิวหนังมี pigment ลดลง เนื่องจาก Tyrosinase ไม่สามารถเปลี่ยน Tyrosine ไปเป็น melanin ได้

ระดับปกติในพลาสมาผู้ใหญ่ปกติ เพศหญิง เท่ากับ 80-155 ถ้ามีครรภ์พบเท่ากับ 120-300 $\mu\text{g/dL}$ ผู้ชายมีระดับต่ำกว่าเล็กน้อยคือ 70-140 $\mu\text{mol/dL}$ เด็กอายุ 6-12 ปี เท่ากับ 80-190 $\mu\text{g/dL}$ ยังไม่มีการกำหนด RDA แต่มีการแนะนำให้ผู้ใหญ่กิน Cu วันละประมาณ 2-3 mg ⁶ Cu จะดูดซึมผ่านลำไส้ แล้วเกาะไปกับโปรตีนเฉพาะคือ Ceruloplasmin แล้วนำไปยังตับ ผู้ที่ขาด Cu จะเกิดโรคโลหิตจาง ซึ่งแยกออกจากสาเหตุการขาดเหล็กได้ลำบาก

ทั้งนี้ ยังพบว่า Cu มีส่วนช่วยในการดูดซึมเหล็กทางลำไส้ด้วย แหล่งของ Cu เช่น ตับวัว ตับไก่ อัลมอนต์ อะโวคาโด ถั่ว บีทรูท กระเทียม ปู ช็อคโกแลต และผลไม้ต่างๆ⁶

ภาวะที่ขาด Cu จะทำให้การสร้าง Collagen และ Elastin ซึ่งเป็นโปรตีนใน Connective tissue เสียไป เป็นสาเหตุของ Osteoporosis และผนังหลอดเลือดไม่แข็งแรง ซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ Cu ยังอาจมีส่วนในการทำงานของหัวใจและสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจซึ่งยังเป็นข้อที่สรุปได้ไม่ชัดเจนว่าในคนที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจควรมีการจำกัดปริมาณ Cu ในอาหารหรือไม่ มีรายงานว่าขาด Cu สัมพันธ์กับการมีระดับ Cholesterol เพิ่มขึ้นในเลือด และทำให้การเจริญทางสมองช้า เนื่องจากการ Myelination ของ Nerve fiber เสียไป เช่นในโรคพันธุกรรมที่เรียกว่า Menke's disease หรือ Steely-hair syndrome จะมีลักษณะอาการคือผมหยิก (Kinky) หรือแข็ง (Steely) สีมผมและผิวหนังซีด ตัวเย็น เป็นลมง่าย มี Cerebral degeneration และ Vascular defect ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ Cu และ Ceruloplasmin ต่ำ ไม่มี Cu ทั้งในสมองหรือตับ Cytochrome oxidase activity ใน Nerve tissue ต่ำหรือตรวจไม่พบ มักพบอาการตั้งแต่อายุไม่ถึง 3 ขวบ และเสียชีวิตภายใน 5 ปี

ภาวะที่มี Cu ต่ำในเลือดเนื่องจากขาด Ceruloplasmin แต่ Cu สูงในเนื้อเยื่อและไปคั่งที่ตับและสมอง (Wilson's disease) ทำให้สติปัญญาอ่อนได้ การได้รับ Cu มากเกิดได้ง่าย เช่นจากน้ำที่ส่งมาตามท่อโลหะที่มี Cu เป็นส่วนประกอบ โดยเฉพาะเมื่อน้ำมีความเป็นกรด การเสริม Cu ให้ในคนที่ขาด จะต้องพิจารณาด้วยว่าน้ำที่ดื่มประจำ มีปริมาณ Cu อยู่เท่าใด เพราะการมี Cu เกินทำให้เกิดความเสียหายมากกว่าการขาด Cu

พบว่าไม่ควรให้ Cu เสริมร่วมกับ Vitamin C ในรายที่ยังไม่แน่ใจว่ามีความต้องการ Cu ที่แท้จริงเท่าใด ถ้าพบว่าในน้ำดื่มไม่มี Cu เลยหรือมีน้อยมาก ก็อาจให้เสริมได้วันละ 1 มก.

ในผู้หญิงที่ได้รับ Estrogen จะมีการสร้าง Ceruloplasmin เพิ่มขึ้น (ปกติในผู้ใหญ่เท่ากับ 15-60 mg/dL) ทำให้พบ Cu สูงกว่าคนปกติ ใน Addison's disease จะมีการขับ Cu ออกทางปัสสาวะน้อย ทำให้ระดับในเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งจะพบตรงกันข้ามใน Cushing's syndrome ส่วนในรายที่มีการติดเชื้อหรืออักเสบ Cu จะเพิ่มขึ้นตามระดับ Acute phase protein ที่เพิ่ม

ระดับในปัสสาวะ สัมพันธ์กับภาวะโรคตับหรือ Biliary stenosis ใน Wilson's disease จะพบ Cu ขับออกทางปัสสาวะมากกว่า 1.6 $\mu\text{mol}/\text{วัน}$ บางครั้งอาจเกิน 10 μmol และบางรายอาจอยู่ในระดับไม่ชัดเจนเช่น 1.0-1.6 $\mu\text{mol}/\text{วัน}$ ก็ได้

ระดับในเนื้อเยื่อ โดยเฉพาะเนื้อตับ รายงานเป็น $\mu\text{g}/\text{g dry weight}$ ใน Wilson's disease อาจสูงเกิน 250 ถ้าเป็น Heterozygous อาจพบประมาณ 250 ส่วนใน Primary biliary cirrhosis พบได้สูงถึง 100-3000 ใน Extrahepatic biliary atresia พบในช่วง 30-500 และในโรคตับแข็งในเด็กที่พบในประเทศอินเดีย พบ Cu ได้ตั้งแต่ 100 และสูงได้ถึง 5000

4. ฟลูออไรด์ (Fluoride, F)

ความผิดปกติเนื่องจาก F เป็นพิษเรื้อรัง มีรายงานตั้งแต่ ปี 1931 ในหลายประเทศ โดยพบว่าเด็กมีฟันเป็นลาย (Mottled enamel) ซึ่งแสดงถึงการมี F เกิน และฟันไม่ค่อยยุ จึงมีการศึกษาเรื่อง F สามารถป้องกันฟันผุมานานตั้งแต่นั้น

Inorganic F (NaF) ดูดซึมได้ที่ลำไส้เล็ก และกระจายไปทั่วทั้งกระดูกและฟัน F จะไปแทนที่

OH- group ใน Apatite ของฟัน และมีการกำจัดออกจากร่างกายทางไต ปริมาณ F ของคนผู้ใหญ่ปกติ ในพลาสมาหรือซีรัมเท่ากับ 10-370 $\mu\text{g/mL}$ ในเม็ดเลือดแดงมีเท่ากับ 450 $\mu\text{g/mL}$ และในปัสสาวะมีเท่ากับ 0.2-1.9 mg/L ⁵ ความต้องการแต่ละวันในทารกเท่ากับ 0.1-0.5 mg ในเด็กและวัยรุ่นประมาณ 0.5-2.5 mg ขึ้นกับอายุ ในผู้ใหญ่ประมาณ 1.5-4.0 mg แหล่งที่ได้รับส่วนใหญ่เป็นน้ำดื่ม อาหารทะเล ใบชา พบได้เล็กน้อยในพืชซึ่งปลูกบริเวณที่มี F เช่น แครอท

วิธีการวิเคราะห์ปริมาณ F ทำได้ตั้งแต่วิธี Ion selective electrode, AAS ข้อควรระวังได้แก่ การเก็บตัวอย่างไม่ใช้หลอดแก้ว F ปริมาณสูงทำให้เกิดมะเร็งได้ในหนู (rat) แต่ไม่เกิดในหนู mice F จัดเป็นสารที่ไวต่อปฏิกิริยา โดยเฉพาะกับ Ca ได้เกลือที่ไม่ละลายน้ำ รายงานการพบ F ต่ำมักพบในคนที่ เป็น Osteoporosis และรักษาได้ผลโดยการให้ NaF และ Ca เพื่อช่วยเสริมในการสร้างกระดูก ภาวะที่มี F เกิน จะพบฟันที่กำลังเจริญมีลายที่เคลือบฟัน ถ้าเป็นเรื้อรังอาจจะเกิด Osteosclerosis, ที่ Ligament และ Tendon มี Ca ไปเกาะ กระดูกพิการ เช่น กระดูกสันหลังโค้งงอ (Kyphosis) แข็งทื่อ (Stiffness of spine) กระดูกงอก (Bony exostoses) เป็นต้น

5. ไอโอดีน (Iodine, I)

ความต้องการ I มีเพียงปริมาณน้อยมาก ประมาณ 150 mg ต่อวัน เพื่อช่วยในการสลายไขมันและในการสร้าง Thyroid hormones สำหรับการเจริญตามปกติของร่างกาย การสร้างระบบประสาท กระดูก และสติปัญญา ถ้าขาด I พบว่าสัมพันธ์กับการเป็น Breast cancer และทำให้ร่างกายอ่อนแอ น้ำหนักตัวเพิ่ม แต่ในหญิงมีครรภ์หรือกำลังให้นมบุตรควรเลี่ยงการกิน I

แหล่งของ I ได้แก่ อาหารทะเล เกลือเสริมไอโอดีน และ สาหร่าย⁶

6. แมงกานีส (Manganese, Mn)

Mn ในร่างกายมีประมาณ 20 mg ส่วนใหญ่อยู่ในกระดูก Mn จำเป็นสำหรับการเจริญของกระดูก การสร้างผิวหนังและกระดูกอ่อน กระบวนการแข็งตัวของเลือด การสมานแผล การทำงานของสมอง การใช้ Vitamin B1 และกระบวนการเมตาโบลิซึมของโคเลสเตอรอล น้ำตาลและอินซูลิน และยังเป็นปัจจัยร่วม (Cofactor) ที่จำเป็นสำหรับการทำงานของเอนไซม์หลายชนิดในไมโทคอนเดรีย ตัวอย่างเช่น Superoxide dismutase (SOD) ซึ่งทำหน้าที่เป็นแอนติออกซิแดนท์ตัวหนึ่งและต้องการ Mn ในการเกิดปฏิกิริยา แต่ละวันร่างกายต้องการ Mn ประมาณ 2.5-5.0 mg ยังไม่มีการกำหนด RDA แน่นนอน แหล่งอาหารที่สำคัญได้แก่ พืชผักผลไม้ สาหร่ายทะเล และธัญพืช⁷ ในสัตว์ที่กำลังเจริญเติบโต ถ้าขาด Mn จะมีผลต่อการเจริญของกระดูก ทำให้กระดูกไม่ได้สัดส่วน ข้อเข่าและไขสันหลังจะผิดรูป เด็กที่มีการเจริญ ของกระดูกผิดปกติ ควรมีการตรวจสอบการทำงานของ Mn ด้วย ในผู้ใหญ่ที่ขาด Mn มักจะมีน้ำหนักตัวลดลง เบื่ออาหาร อาเจียน ผมยว ช้ำและมีซีดลง ผู้ที่มี Mn ต่ำมักจะมีระดับ โคเลสเตอรอลลดลงด้วย ส่วนการเกิดพิษจาก Mn จะพบในคนที่ทำงานในเหมืองแร่และหายใจเอา อากาศที่มี Mn ปนเปื้อนนานๆ ไปจะมีอาการคือ สมองไม่ทำงาน เกิดโรค Parkinson's like syndrome การให้ Mn เสริมจะให้ประมาณ 2-3 mg ต่อวัน

7. Magnesium (Mg)

บางคนไม่จัดเป็น Trace element เช่นเดียวกับ Potassium (K) เนื่องจากมีใน

ร่างกายมาก โดยส่วนใหญ่จะอยู่ในเซลล์ Mg ยังมีมากในกระดูกถึงประมาณ 55% เป็นแหล่งเพื่อนำออกมาใช้เวลาขาดแคลน และในกล้ามเนื้อมีถึง 27% แหล่งอาหารที่มี Mg มากได้แก่ อาหารทะเล เนื้อสัตว์ ถั่ว ธัญพืช และที่มีน้อย ได้แก่ น้ำมัน ไขมัน น้ำตาล Mg ดูดซึมได้ที่ลำไส้ส่วนบนโดยไม่ขึ้นกับวิตามินดีแต่จะขึ้นกับปริมาณ Ca, P, protein, lactose หรือ alcohol ในอาหารที่กินเข้าไปด้วยกัน Mg จากอาหารประมาณ 60-70% ไม่ถูกดูดซึมจะขับออกทางอุจจาระ การควบคุมระดับในเลือดขึ้นกับความสามารถในการดูดซึมของลำไส้และการขับออกทางปัสสาวะ

ในพลาสมา แบ่ง Mg ได้เป็นรูปอิสระ (Free Mg) และส่วนที่รวมกับสารโมเลกุลเล็กอื่น (Small molecular weight complex) มีประมาณ 65-70% นอกนั้นเป็นส่วนที่รวมกับโปรตีน (Protein-bound Mg) ส่วนใหญ่กับอัลบูมิน ถ้า Mg ต่ำ จะทำให้การทำงานของ Neuromuscular system บกพร่อง มี Hyperirritability, tetany, convulsion จนถึง Electrocardiogram เปลี่ยนแปลง ในภาวะพร่อง Mg ระดับในพลาสมาจะลดลงเร็วกว่าในเม็ดเลือดแดง และพบอาการเมื่อระดับต่ำกว่า 0.5 mmol/L และอาจพบรวมกับการขาด Ca หรือไม่ก็ได้ เช่นใน Hypomagnesemic normocalcemic tetany จะพบ Mg ในช่วง 0.15-0.5 mmol/L โดย Ca และ pH ของเลือดปกติ แต่ถ้าเป็น Hypomagnesemic hypocalcemic tetany จะต้องรักษาโดยให้ทั้ง Ca และ Mg ร่วมกัน ผู้ที่มี Mg ต่ำอาจมี K ต่ำด้วย โดยยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน

ภาวะอื่นๆ ที่มี Mg ต่ำ ได้แก่ การติดสุราเรื้อรัง (Chronic alcoholism), ทุโภชนาการในเด็ก ระยะให้นมบุตร การดูดซึมอาหารทางลำไส้ บกพร่อง ดับอ่อนอีกเสบเฉียบพลัน Hyperparathyroidism, Aldosteronism, Digitalis intoxication,

การได้รับอาหารทางหลอดเลือดเป็นเวลานาน รวมทั้งภาวะที่ท่อไตไม่สามารถดูด Mg กลับ จะพบ Mg ต่ำในเลือด เช่นในคนที่กิน Chlorothiazide, Ammonium chloride หรือยาขับปัสสาวะที่มี Hg เพื่อรักษา Congestive heart failure

ภาวะที่มี Mg เกิน ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ (Dehydration), ภาวะกรดรุนแรงในผู้ป่วยเบาหวาน, Addison's disease, ผู้ป่วยไตวายที่มีการกรองที่ Glomerulus บกพร่อง ทำให้มีการคั่งของ Mg ในเลือด

8. โมลิบดีนัม (Molybdenum, Mo)

จำเป็นสำหรับกระบวนการเมตาบอลิซึมของไนโตรเจนและการทำหน้าที่ของเซลล์ ถ้าขาด จะทำให้การทำงานของ Oxidase ในตับบกพร่อง ได้แก่ Sulfite oxidase และ Xanthine oxidase ซึ่งต้องการ Mo เป็น Cofactor เด็กจะมีสติปัญญาต้อย เลนส์นัยตาอยู่ผิดที่ และมี Xanthinuria พบว่าการขาด Mo สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งใน ช่องปากและเหงือกถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบบ Autosomal recessive ยังไม่มีการกำหนด RDA แต่ระดับปลอดภัยควรได้รับวันละ ประมาณ 75-150 μg แหล่งสำคัญคือ ในน้ำนม ธัญพืช พืชชนิดที่เป็นฝัก ถั่ว ขนบึง และผักใบสีเขียว

9. ซีลีเนียม (Selenium, Se)

Se เป็นธาตุที่จำเป็นที่ร่างกายต้องการเพียงปริมาณน้อยมากเป็นไมโครกรัม ถ้ามีมากเกินไปก็จะเกิดการเป็นพิษได้ การขาด Se มักเป็นเนื่องจากการกินพืชฝัก หรือเนื้อสัตว์ที่ปลูกหรือเลี้ยงในบริเวณที่มี Se ต่ำในดิน เช่นในประเทศตะวันตกบางประเทศ ตัวอย่างเช่น สแกนดิเนเวีย ยุโรปตอนเหนือ นิวซีแลนด์ และในประเทศจีน

บางส่วน (Keshan region) ซึ่งพบผู้ป่วยด้วย Cardiomyopathy (Keshan disease) คือหัวใจโตเต้นไม่เป็นจังหวะ มี ECG change และมีระดับ Se ต่ำในเลือด การรักษาที่ได้ผลคือให้ Se เสริมประมาณ 1000 - 4000 $\mu\text{g}/\text{วัน}$ ขึ้นกับอายุของผู้ป่วย พบบ่อยในเด็กและผู้หญิง ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจถึงแก่ชีวิตได้ ในคนติดสุรา มักพบว่ามี การขาด Se ด้วย ความต้องการแต่ละวันประมาณ 50-70 μg ผู้ชายต้องการมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย แหล่งของ Se ได้แก่ บร็อคโคลี่ เห็ด กะหล่ำปลี เซเลอรี แดงกว่า หัวหอม กระเทียม ข้าวกล้อง เนื้อไก่ ตับ ปลาแซลมอน เป็นต้น⁶

ปัจจุบัน มีการใช้ Se ในด้านการเป็น แอนติออกซิแดนท์⁷ เนื่องจากเป็นธาตุที่จำเป็น สำหรับการทำงานของเอนไซม์ Glutathione peroxidase ในการไปสลาย Oxygen reactive peroxides ป้องกันการเกิด Lipid peroxidation ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการแตกสลายเซลล์ และการเกิดพยาธิสภาพเนื่องจากความแก่ (Pathological aging process) Se ยังช่วยป้องกันการ แข็งตัวของเลือดโดยไปยับยั้งการเกาะกลุ่มของ เกล็ดเลือดได้ สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของ Immune system ทำให้มีความต้านทานต่อการ ติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัส ป้องกันการทำลาย โครโมโซม การผ่าเหล่าและมะเร็ง นอกจากนั้นยัง เชื่อว่ามีฤทธิ์ต้านการเกิดพิษเนื่องจากสารโลหะหนัก หรือสารพิษอื่นๆในร่างกายด้วย

การหาปริมาณ Se ทำได้ทั้งวิธี Spectrofluorimetry และ Flameless Atomic absorption spectrometry อาจหาปริมาณ Glutathione peroxidase activity ในเม็ดเลือดแดงควบคู่ไปด้วยซึ่งพบว่า มีความสัมพันธ์ดีกับระดับ Se ในเลือดในระดับ ไม่เกิน 100 ng/mL ปริมาณที่พบในผู้ใหญ่คือ ในเลือดทั้งหมด เท่ากับ 57-340 ng/mL ใน

เม็ดเลือดแดงเท่ากับ 71-340 ng/mL ในซีรัมหรือ พลาสมาเท่ากับ 78-320 ng/mL ในปัสสาวะ เท่ากับ 5-100 $\mu\text{g}/\text{L}$ และในเส้นผมประมาณ 0.6-2.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ ผู้ป่วยที่มี Se ในเลือดต่ำ ได้แก่ผู้ที่เป็นมะเร็ง ในทางเดินอาหาร ระหว่างตั้งครรภ์ และผู้ที่มีภาวะ ทุโภชนาการ ส่วนผู้ที่มี Se สูง เช่นในผู้ที่เป็น reticuloendothelial neoplasia⁵

10. สังกะสี (Zinc, Zn)

Zn มีประโยชน์เกี่ยวกับการสร้างส่วน ประกอบต่างๆ และการทำงานของเยื่อเซลล์ และช่วยในการ ซ่อมแซมบาดแผลให้หายได้เร็วขึ้น รวมทั้งจำเป็น สำหรับการทำงานของต่อม Prostate และการเจริญของอวัยวะสืบพันธุ์ นอกจากนั้น ยังป้องกันตับมิให้ถูกทำลายได้ง่ายจากพิษสารเคมี และช่วยในการสร้างกระดูก ระดับที่ต้องการ แต่ละวัน คือประมาณ 15 mg ในผู้ชายและ 12 mg ในผู้หญิง แหล่งอาหารคือ ไข่แดง ปลา หอย ผลไม้ เปลือกแข็ง (Pecans) เนื้อแกะ Wheat germ เห็ด เนื้อไก่ ปลาซาร์ดีน และธัญพืช⁶

การขาด Zn พบบ่อยที่สุด แต่ตรวจสอบยาก เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงในพลาสมาไม่ค่อยสัมพันธ์ กับการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อ โดยระดับในเลือด จะเปลี่ยนแปลงช้ากว่าในกรณีที่มีการขับออกทาง ปัสสาวะมากหรือการดูดซึมที่ลำไส้ลดลง ระดับ ที่ถือว่าขาด Zn คือเมื่อพบปริมาณน้อยกว่า 8 $\mu\text{g}/\text{L}$ ถ้าพบระดับต่ำก็ควรพิจารณาพร้อมกับปริมาณ อัลบูมิน และ Acute phase response protein เช่น C-reactive protein ร่วมด้วย^{1,5}

ในเลือดประกอบด้วย Zn หลายส่วนที่ตรวจ ได้

10.1 Protein-bound Zn ส่วนที่เกาะไปกับ โปรตีน โดยเฉพาะอัลบูมิน พบการเปลี่ยนแปลงใน ระยะแรกของการขาด ได้ชัดกว่า Zn โดยรวม

แต่วิธีการยุ่งยากกว่า

10.2 Erythrocyte Zn พบการเปลี่ยนแปลงหลังระดับในพลาสมาหลายสัปดาห์

10.3 Leukocyte Zn สัมพันธ์กับระดับในกล้ามเนื้อ แต่ต้องมีการแยกเม็ดเลือดขาวออกมาตรวจซึ่งค่อนข้างยุ่งยาก

10.4 Zn ในปัสสาวะ ตรวจง่าย แต่การเก็บปัสสาวะก็มีการปนเปื้อนได้ง่าย ต้องระวังอย่างมากในการเก็บ

10.5 Zn-containing enzyme หรือ Protein เช่น Alkaline phosphatase, Neutrophil-5'-Nucleotidase, Metallothionein เป็นการตรวจที่ไม่จำเพาะและมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการทดสอบ

การตรวจอื่นๆ คือ Zn tolerance test เป็นการให้กิน Zn⁶⁵ ดูการดูดซึมที่ลำไส้ สำหรับ Acrodermatitis enteropathica, การตรวจปริมาณในเส้นผม พบลดลงได้เมื่อมีการขาดมากๆ นอกจากนั้น มีการตรวจวัดปริมาณสารอื่นเพื่อประกอบการวินิจฉัยด้วย ได้แก่ ปริมาณ Albumin, C-reactive protein และ Acute phase response protein ต่างๆ, ระบบ Immune system และ Thymic function ซึ่งนับเป็น Marker ที่ไวสำหรับภาวะพร่อง Zn และมีการใช้วิธี Isotope uptake เป็นวิธีที่ดีสำหรับติดตามผลการรักษาโดยการให้เสริม

แร่ธาตุอื่นๆ ที่มีรายงานว่า น่าจะมีความสำคัญต่อร่างกายด้วย ซึ่งกำลังรอผลการศึกษารายละเอียดเพื่อยืนยันถึงความสำคัญ ได้แก่ Beryllium, Dysprosium, Erbium, Europium, Gadolinium, Gold, Indium, Lanthanum, Lutetium, Neodymium, Niobium, Palladium, Praseodymium, Rhenium, Rubidium, Ruthenium, Samarium, Scandium, Silver, Strontium, Tantalum, Tellurium, Thorium, Thulium, Tin, Tung-

sten และ Ytterbium เป็นต้น

การประเมินภาวะการมี Trace element ในร่างกายทางห้องปฏิบัติการ

ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าวิธีใดจะดีที่สุดสำหรับประเมินภาวะพร่อง Trace element ในร่างกาย วิธีการทดสอบที่ใช้กันคือ

1. การตอบสนองของร่างกายต่อการให้เสริม Trace element ที่สงสัยว่าจะมีการพร่องเข้าไป

2. ใช้การวัด Metalloenzyme activity ที่ใช้ Trace element ที่สงสัยนั้น เป็นปัจจัยร่วมในการทำงาน

3. การวัดปริมาณ Trace element ในผม ขน วิธีนี้แปลผลลำบาก และมีการปนเปื้อนได้ง่าย

4. การทำการทดสอบหลายๆ อย่าง (Battery tests) ประกอบกัน

ปัจจุบัน นำเอา Molecular biology technology เข้ามาช่วยในการศึกษาว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้องด้วยกับเมตาโบลิสมของ Trace element ด้วยหรือไม่

ข้อพิจารณาในการเก็บสิ่งส่งตรวจ และการทดสอบ

สิ่งส่งตรวจที่ใช้ทั่วไปคือ Body fluid และเนื้อเยื่อต่างๆ ในปัจจุบัน ไม่ต้องใช้ปริมาณสิ่งส่งตรวจมาก ปริมาณในเนื้อเยื่อจะมีมากกว่าในเลือดเนื่องจาก Trace element มักจะอยู่ในเซลล์ ซึ่งเป็นส่วนที่มีความสำคัญทางสรีรวิทยา แต่การเก็บสิ่งส่งตรวจที่เป็นเนื้อเยื่อจะมีข้อจำกัดกว่าเลือด ซึ่งจะบอกถึงภาวะของโรคทางอ้อม และปัญหาที่ความสัมพันธ์ของธาตุแต่ละตัวในเนื้อเยื่อกับในพลาสมาจะไม่เท่ากัน ดังนั้นการแปลผลจะต้องใช้ข้อมูลประกอบกันหลายๆ อย่าง

การเก็บสิ่งส่งตรวจจากผม เล็บ ควรตัดด้วย

กรรไกรที่เป็น Stainless steel บริเวณที่ดีสำหรับผมคือที่ ท้ายทอย (Occipitotuchal) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการปนเปื้อนได้ยากกว่าที่อื่น และใช้ส่วนที่ติดกับหนังศีรษะ (Proximal segment) มาล้างไขมันและแร่ธาตุที่ปนเปื้อนออกก่อนวิเคราะห์

ปัญหาสำคัญในการวิเคราะห์คือ การปนเปื้อน อาจเกิดจากในห้องปฏิบัติการเอง เช่น ปนเปื้อนมาจากจุกยาง ไม้เศษกระดาด ฝิวโลหะ ฝิวหนัง รังแค หรือแม้แต่ผมของผู้วิเคราะห์เอง เครื่องมือที่ดีควรทำด้วยพลาสติก Borosilicate glass หรือ Stainless steel ที่แนะนำคือ Fluorocarbon, pyropropylene และ polyethylene plastics น้ำที่ใช้ในการวิเคราะห์ ต้องผ่าน ACS specification for Type I water สำหรับเครื่องแก้ว ต้องล้างโดยแช่ในกรดไนตริกเจือจางตลอดคืน หรือแช่ในน้ำยาสำหรับล้างโลหะ (Commercial metal-scavenging solution) ที่มีจำหน่ายสำหรับล้างสาร Radioactive ซึ่งจะดีกว่าและปลอดภัยกว่าการใช้กรด

หลอดเก็บตัวอย่างเลือด ควรใช้หลอดสูญญากาศ (Vacutainer จะดีที่สุด และต้องเป็นหลอดสำหรับ Trace metal ไม่ใช้จุกยางซึ่งจะปนเปื้อนได้ กระบอกเจาะเลือดควรเป็นหลอดที่ใช้ครั้งเดียวแล้วทิ้ง (Disposable syringe) เข็มเจาะเลือดทำด้วย Stainless steel ได้ ไม่ควรใช้ตัวเร่งให้เลือดแข็งตัวหรือเจลสำหรับ แยกซีรัมจนกว่าจะแน่ใจว่าไม่มีการปนเปื้อน การใช้สารกันเลือดแข็ง เช่น Heparin ที่เตรียมจากสัตว์ ต้องทดสอบให้แน่ใจว่ามีผลต่อการทดสอบ การใช้ไม้เขี่ยเลือด หรือเขี่ยปลายไปเปิดด้วยกระดาด ขำระ หรือการผสมสารโดยใช้จุกยาง หรือการให้สัมผัสกับผิวภาชนะใดๆ เป็นเหตุของการปนเปื้อนได้ทั้งสิ้น

วิธีวิเคราะห์

วิธีที่ใช้วิเคราะห์ ต้องมีความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) และความถูกต้อง (Accuracy) เพียงพอสำหรับการวัดปริมาณสารที่มีจำนวนน้อยๆ เช่น Trace element ได้ ดังนั้นวิธีที่เหมาะสม (Method of choice) ขึ้นกับชนิดของสิ่งส่งตรวจ และสารที่ต้องการตรวจด้วย ที่นิยมใช้กันมากที่สุดคือ Atomic absorption spectrometry (AAS), วิธีนี้สามารถดูดซับหรือพลาสมาเข้าเครื่องเพื่อวิเคราะห์ได้โดยตรง เช่นการหาปริมาณ Mg, Zn, Cu ถ้าเครื่องใช้ระบบ Flame ก็ใช้ปริมาณเพียงเป็นไมโครลิตร ถ้าเป็นระบบ Electrothermal หรือ Flameless AAS micromethod จะใช้ประมาณ 10 ไมโครลิตร การเจือจางซีรัมหรือพลาสมา 1:10 จะช่วยลดปัญหาจากการอุดตันที่ Nebulizer และ Burner แต่จะลดความไวในการทดสอบ โดยทั่วไปมักจะเจือจางประมาณ 1:5 หรือน้อยกว่า ความเข้มข้นของสิ่งส่งตรวจที่แตกต่างจากสารมาตรฐานมีผลทำให้อัตราเร็วของการดูดเข้าไปในเครื่องไม่เท่ากัน แก้ได้โดยการเติม Glycerol ลงในสารละลายมาตรฐานและ Diluent ความไวของวิธี AAS ขึ้นกับชนิดของธาตุที่ตรวจวัดและเทคนิคที่ใช้ ถ้าเป็น Flame AAS จะทำได้ง่าย ไม่ยุ่งยากเท่า Flameless AAS แต่มีความไวต่ำกว่า โดยทั่วไปธาตุที่ตรวจวัดจะมีปริมาณไม่เกิน 50 ng/g จึงจำเป็นต้องใช้เทคนิค Flameless บางเครื่องมีการเพิ่ม Option โดยมีวิธี Atomic fluorescence spectrometry ซึ่งมีความไวสูงกว่า AAS สำหรับบางธาตุเช่น Zn และ Cd

ส่วนวิธีอื่นๆ ที่ใช้กัน ได้แก่ Emission spectroscopy (ES), Neutron Activation Analyzer (NAA), Colorimetry, Mass spectrometry (MS),

X-ray fluorescence spectrometry (XRF) หรือวิธีทางเคมีไฟฟ้า (Electrochemistry) เช่น Anodic Stripping Voltammetry (ASV)

การควบคุมคุณภาพในงานประจำวันยังคงใช้ซีรัมเหลือใช้และเก็บแช่แข็งธรรมดาเพื่อทดสอบ Day-to-day variation ได้ ส่วนสารมาตรฐานอ้างอิง (Reference material) ไม่มีจำหน่ายโดยทั่วไป แต่การทำ Recovery test ควรใช้สารที่ทราบค่าแน่นอน เช่นได้จาก National Bureau of Standard (NBS) ของ Office of Reference Standard Materials ที่ Washington DC เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 486-510.
2. Schauss AG. Minerals and human health. The rationale for optimum and balanced trace element levels. <http://www.sonarm.com/research/humanhealth.htm> Linus Pauling and the Twentieth Century. <http://paulingexhibit.org>
3. Schauss AG. Boron. <http://www.traceminerals.com/products/boron.html>
4. Jacob RA. Chapter 17. Trace elements. In Tietz NW (Ed) *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 3rd Ed, WB Saunders Co, Philadelphia 1987, pp 517-32.
5. Trace elements. <http://www.paragonfitness.com/traceelements.htm>
6. Essential knowledge in nutrition : Minerals. <http://www.nutramed.com/nutrition/mineraltrace.htm>
7. Tolonen M. Selenium - an essential trace element. <http://www.biovita.fi/english/terveyssivut/selenium.html>